

10/049821

PCT/JP00/05525

本 国 特 許  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

18.08.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1999年 8月20日

出 願 番 号  
Application Number:

平成11年特許願第234106号

REC'D 05 OCT 2000

WIPO

PCT

出 願 人  
Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

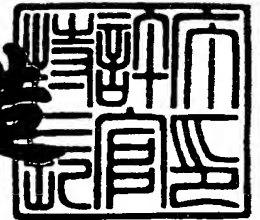


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 9月22日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3075969

【書類名】 特許願  
 【整理番号】 A99149  
 【提出日】 平成11年 8月20日  
 【あて先】 特許庁長官 殿  
 【国際特許分類】 A61K 9/70  
 【発明の名称】 経皮吸収剤  
 【請求項の数】 24  
 【発明者】  
     【住所又は居所】 兵庫県西宮市甲子園口3丁目20番7-503  
     【氏名】 鈴木 康之  
 【発明者】

---

    【住所又は居所】 大阪府吹田市五月が丘西1番A-808号  
     【氏名】 伊賀 勝美  
 【発明者】  
     【住所又は居所】 兵庫県宝塚市御殿山4丁目12番11号  
     【氏名】 宮本 政臣

【特許出願人】  
     【識別番号】 000002934  
     【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】  
     【識別番号】 100073955  
     【弁理士】  
     【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】  
     【識別番号】 100110456  
     【弁理士】  
     【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】  
     【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】経皮吸収剤

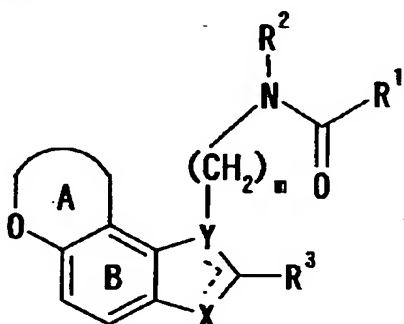
【特許請求の範囲】

【請求項1】メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び／又は非イオン界面活性剤とを含有する経皮吸収剤。

【請求項2】メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤とを含有する請求項1記載の経皮吸収剤。

【請求項3】メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物が式

【化1】



〔式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基、

$R^2$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基、

$R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、

Xは $CHR^4$ 、 $NR^4$ 、O又はS ( $R^4$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)、

YはC、CH又はN (但し、Xが $CH_2$ を示す場合、YはC又はCHである)、

【化2】

----- は単結合又は二重結合、

A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環、

B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環、及び  
m は 1 ないし 4 の整数を示す。) で表される化合物又はその塩である請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 4】脂肪酸エステルが炭素数 10 ないし 22 のカルボン酸と炭素数 1 ないし 12 のアルキルアルコールとのエステル体である請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 5】脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル又はセバシン酸ジエチルである請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 6】脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピルである請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 7】多価アルコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はグリセリンである請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 8】多価アルコールがプロピレングリコールである請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 9】非イオン界面活性剤が脂肪酸アミド、多価アルコール脂肪酸エステル又はポリグリセリン脂肪酸エステルである請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 10】非イオン界面活性剤が脂肪酸アミドである請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 11】脂肪酸アミドがラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物である請求項 10 記載の経皮吸収剤。

【請求項 12】ラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物がヤシ脂肪酸ジエタノールアミドである請求項 11 記載の経皮吸収剤。

【請求項 13】皮膚貼付剤である請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 14】皮膚接触体にメラトニン  $ML_1$  受容体アゴニスト作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び／又は非イオン界面活性剤とを含有させた請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 15】皮膚接触体に脂肪酸エステルを 1 ないし 30 重量%含有させた請求項 14 記載の経皮吸収剤。

【請求項 1 6】皮膚接触体に多価アルコールを 1 ないし 3 0 重量%含有させた請求項 1 4 記載の経皮吸収剤。

【請求項 1 7】皮膚接触体に非イオン界面活性剤を 1 ないし 1 5 重量%含有させた請求項 1 4 記載の経皮吸収剤。

【請求項 1 8】皮膚接触体に粘着剤を含有する請求項 1 4 記載の経皮吸収剤。

【請求項 1 9】粘着剤がアクリル系粘着剤である請求項 1 8 記載の経皮吸収剤。

【請求項 2 0】皮膚接触体にメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物を 0. 0 1 ないし 7 0 重量%含有させた請求項 1 4 記載の経皮吸収剤。

【請求項 2 1】皮膚接触体に粘着剤を 5 ないし 9 9 重量%含有させた請求項 1 4 記載の経皮吸収剤。

【請求項 2 2】皮膚接触体の単位皮膚接触面積当りのメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の含量が 0. 0 1 ないし 1 0 0  $mg/cm^2$ である請求項 1 4 記載の経皮吸収剤。

【請求項 2 3】メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の有効血中濃度が 6 ないし 1 2 時間持続する請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【請求項 2 4】起床前 1 ないし 2 時間までメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の有効血中濃度を維持する請求項 1 記載の経皮吸収剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明が属する技術分野】

本発明は、メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物を皮膚（接触面）を通して効率よく睡眠中にのみ持続的に体内に吸収させ（起床前には吸収が低下する）、自然な睡眠を起こさせる、睡眠覚醒リズムを主とする生体リズムの調節、時差ボケ調節、睡眠障害等の予防治療に有効な経皮吸収剤に関するものである。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物は細胞膜上のメラトニン $ML_1$ 受容体に結合しメラトニン様作用を発現する化合物である。メラトニン

の日内変動は夜 8 時頃より血中濃度が上昇し夜中の 1 2 時から 2 時頃に最高濃度に到達し朝 8 時頃までに元のレベルに戻る。この日内変動は加齢により減少し、このことが老人性睡眠障害等の原因の一つと考えられている。

一方、メラトニン受容体アゴニスト作用薬の経皮吸収剤として、特開平 6 - 7 2 8 7 4 号、特開平 1 0 - 1 8 2 4 5 5 号、特開平 1 0 - 2 9 9 3 4 号、特開平 1 0 - 2 9 9 3 3 号及び特開平 1 0 - 2 9 9 3 3 号が報告されている。

#### 【0 0 0 3】

##### 【発明が解決しようとする課題】

睡眠障害の患者においては、就寝後 4 ないし 6 時間でメラトニンの血中濃度が極大値を示すことが重要で、メラトニン  $ML_1$  受容体アゴニスト作用薬においても健常時のメラトニンパターンを補うように血中濃度をコントロールする必要がある。しかし、従来のメラトニン受容体アゴニスト作用薬の経皮吸収剤は、その吸収効率は高くなく、就寝前に貼付後血中濃度が速やかに上昇し就寝中有効血中濃度を維持し起床時には十分に低下するような一峰性の血中濃度推移特性を与えるものではないので、睡眠障害等の予防治療薬として満足のできるものではない。

本発明は、利便性のよい、メラトニン  $ML_1$  受容体アゴニスト作用を有する化合物の経皮吸収剤、即ち、同化合物が就寝中に効率よく経皮吸収され、かつメラトニン様の有効血中濃度推移特性を有し、朝の起床時までに血中濃度が低下し起床時には薬物の作用が持続していない、自然睡眠を起こす就寝中適用（夜間貼付）型経皮吸収剤を提供するものである。

#### 【0 0 0 4】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、自然睡眠につき鋭意研究した結果、メラトニン  $ML_1$  受容体アゴニスト作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び／又は非イオン界面活性剤とを初めて含有する経皮吸収剤が、予想外にも好適速度で皮膚透過でき、経口剤で投与する場合に比較して、投与後速やかに血中濃度が上昇し 6 ないし 1 2 時間有効血中濃度を維持する血中濃度推移を示し、自然な睡眠を起こすことができ、生体リズムの調節薬の他、時差ボケ、睡眠障害等の予防治療薬と

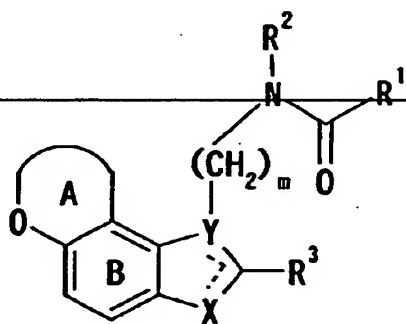
して有用であることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

【0005】

即ち本発明は、

- (1) メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び／又は非イオン界面活性剤とを含有する経皮吸収剤、
- (2) メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤とを含有する経皮吸収剤、
- (3) メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物が式

【化3】



〔式中、 $R^1$ は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基、

$R^2$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基、

$R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基、

Xは $CHR^4$ 、 $NR^4$ 、O又はS ( $R^4$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。)、

YはC、CH又はN (但し、Xが $CH_2$ を示す場合、YはC又はCHである)、

【化4】

----- は単結合又は二重結合、

A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環、

B環は置換基を有していてもよいベンゼン環、及び

mは1ないし4の整数を示す。〕で表される化合物又はその塩である前記(1)



記載の経皮吸収剤、

(4) 脂肪酸エステルが炭素数 10 ないし 22 のカルボン酸と炭素数 1 ないし 12 のアルキルアルコールとのエステル体である前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(5) 脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル又はセバシン酸ジエチルである前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(6) 脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピルである前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(7) 多価アルコールがエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はグリセリンである前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(8) 多価アルコールがプロピレングリコールである前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(9) 非イオン界面活性剤が脂肪酸アミド、多価アルコール脂肪酸エステル又はポリグリセリン脂肪酸エステルである前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(10) 非イオン界面活性剤が脂肪酸アミドである前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(11) 脂肪酸アミドがラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物である前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(12) ラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物がヤシ脂肪酸ジエタノールアミドである前記 (11) 記載の経皮吸収剤、

(13) 皮膚貼付剤である前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(14) 皮膚接触体にメラトニン  $ML_1$  受容体アゴニスト作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び／又は非イオン界面活性剤とを含有させた前記 (1) 記載の経皮吸収剤、

(15) 皮膚接触体に脂肪酸エステルを 1 ないし 30 重量%含有させた前記 (14) 記載の経皮吸収剤、

(16) 皮膚接触体に多価アルコールを 1 ないし 30 重量%含有させた前記 (14) 記載の経皮吸収剤、

(17) 皮膚接触体に非イオン界面活性剤を 1 ないし 15 重量%含有させた前記

- (14) 記載の経皮吸収剤、
- (18) 皮膚接触体に粘着剤を含有する前記(14)記載の経皮吸収剤、
- (19) 粘着剤がアクリル系粘着剤である前記(18)記載の経皮吸収剤、
- (20) 皮膚接触体にメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物を0.01ないし70重量%含有させた前記(14)記載の経皮吸収剤、
- (21) 皮膚接触体に粘着剤を5ないし99重量%含有させた前記(14)記載の経皮吸収剤、
- (22) 皮膚接触体の単位皮膚接触面積当りのメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の含量が0.01ないし100mg/cm<sup>2</sup>である前記(14)記載の経皮吸収剤、
- (23) メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の有効血中濃度が6ないし12時間持続する前記(1)記載の経皮吸収剤、及び
- (24) 起床前1ないし2時間までメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の有効血中濃度を維持する前記(1)記載の経皮吸収剤等に関する。

【0006】

本発明の経皮吸収剤は、メラトニン受容体( $ML_1$ 、 $ML_2$ 、核内受容体等)アゴニスト作用を有する化合物であれば適用できるが、中でもメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物に好ましく適用することができる。

本発明におけるメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用とは、細胞膜上のメラトニン受容体の一つであるメラトニン $ML_1$ 受容体に特異的に結合し、メラトニン結合時と同等若しくはそれ以上の効果を発揮する作用である。メラトニン $ML_1$ 受容体への結合により誘導される作用としては睡眠誘発作用等があるが、ジアゼパム等の睡眠作用と異なり自然の睡眠に近い睡眠が誘発されることを特徴とし、翌日に不快感を残さない。それ故、メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物は睡眠覚醒リズムを主とする生体リズムの調整、時差ボケ調節、睡眠障害等の治療に適用することができる。

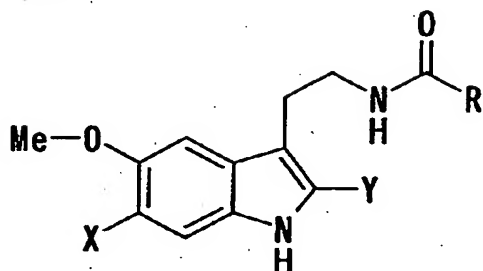
【0007】

メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物としては、同様の作用を有するものであれば特に限定されないが、例えばメラトニン作用物質又はその

拮抗物質として、

(1) EP-A-578620に記載の式

【化5】

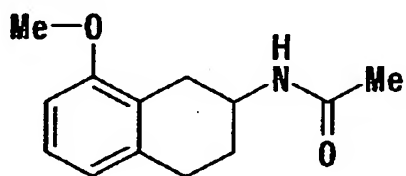


X=H, Y=Br, R=Me  
 X=H, Y=I, R=Me  
 X=Cl, Y=H, R=Me  
 X=H, Y=CH<sub>3</sub>, R=cyclopropyl

で表される化合物、

(2) USP 411675に記載の式

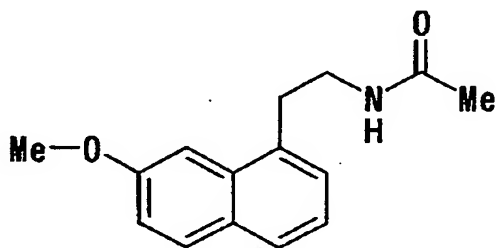
【化6】



で表される化合物、

(3) 特開平 7-048331号 (EP-A-447285) に記載の式

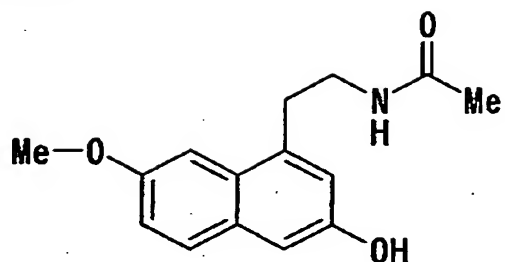
【化7】



で表される化合物、

(4) FR-014630に記載の式

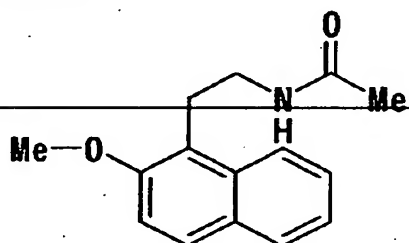
【化 8】



で表される化合物、

(5) EP-A-591057に記載の式

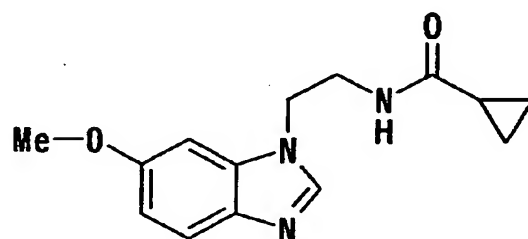
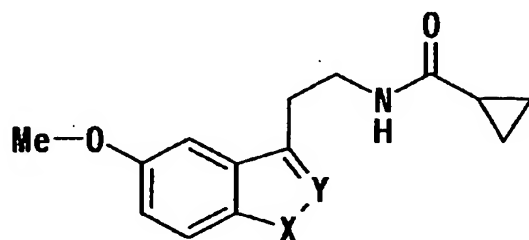
【化 9】



で表される化合物、

(6) EP-A-527687に記載の式

【化 10】

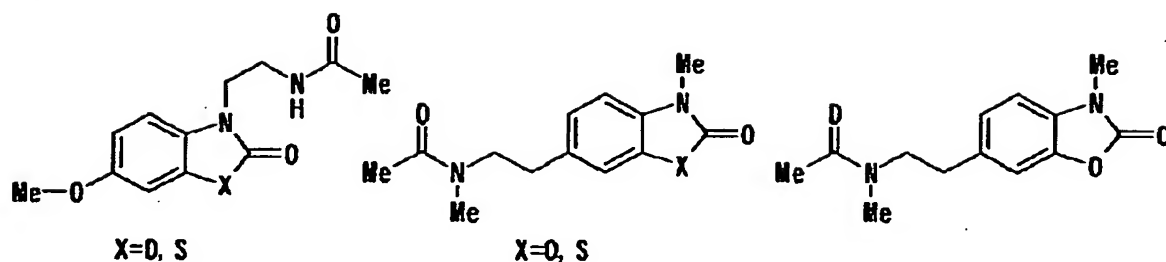


X=S, O, Y=CH  
X=O, NH, Y=N

で表される化合物、

(7) EP-A-506539に記載の式

【化 1 1】

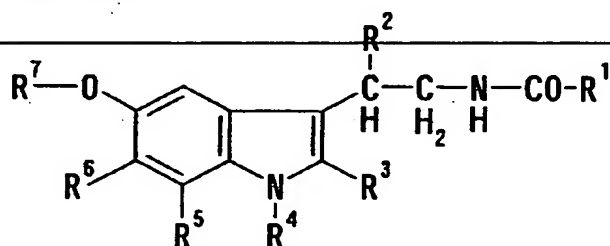


で表される化合物、

【0008】

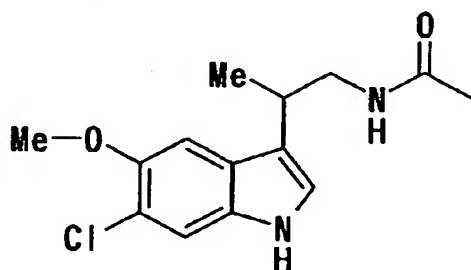
(8) 特開平 7-196493 号又は特開昭 63-196563 号記載の式

【化 1 2】



〔式中、 $R^1$ は水素、 $C_1-C_4$ アルキル又は $C_1-C_4$ アルコキシであり； $R^2$ は水素又は $C_1-C_4$ アルキルであり； $R^3$ は水素、 $C_1-C_4$ アルキル、フェニル又は置換フェニルであり； $R^4$ は水素、ハロアセチル、 $C_1-C_5$ アルカノイル、ベンゾイル、又はハロ又はメチルで置換されたベンゾイルであり； $R^5$ 及び $R^6$ は、それぞれ独立して、水素、又はハロであり；及び $R^7$ は水素又は $C_1-C_4$ アルキルである；但し、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ が、それぞれ水素であるとき、 $R^2$ は $C_1-C_4$ アルキルである。〕で示される化合物又はその塩、中でも式

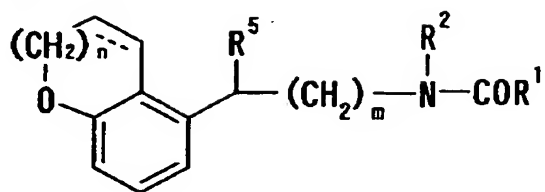
【化 1 3】



で示される化合物 (LY156735)、

(9) WO 97/43272 記載の式

【化 14】



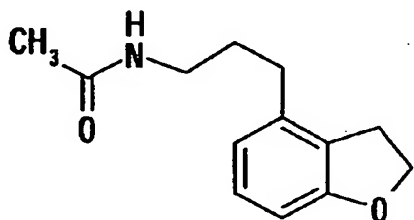
〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は同一又は異なって水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル又はアリール； $R^3$  及び  $R^4$  は同一又は異なって水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル又は置換されたアリール； $R^5$  は水素又は  $C_{1-6}$  アルキル； $n$  は 0, 1 又は 2；及び  $m$  は 1, 2, 3 又は 4；

【化 15】

—— は単結合又は二重結合

を示す。〕で表される化合物又はその塩、中でも式

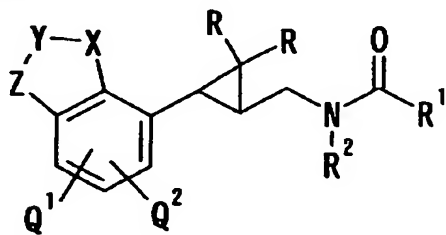
【化 16】



で表される化合物、

(10) WO 98/25606 記載の式

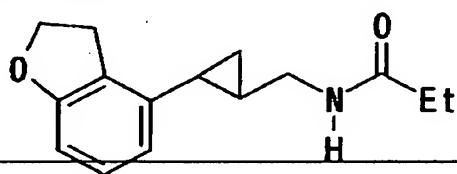
【化 17】



〔式中、 $Q^1$  及び  $Q^2$  はそれぞれ水素又はハロゲン； $X$  は  $CH_2$ 、 $CH$  又は酸素；

Yは $CR^3$ 、 $CR^3R^4$ 又は $(CH_2)_n$  ( $n=1-4$ ) ; Zは $CH_2$ 、CH又は酸素 ; Rは水素、ハロゲン又は $C_{1-4}$ アルキル ; mは1又は2 ;  $R^1$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-3}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-4}$ アルコキシ ( $C_{1-4}$ ) アルキル、 $C_{1-4}$ アルキルチオ ( $C_{1-4}$ ) アルキル又はトリフルオロメチルアルキル ;  $R^2$ は水素又は $C_{1-4}$ アルキル ; 及び  $R^3$ 及び $R^4$ はそれぞれ水素又は $C_{1-4}$ アルキルを示す。] で表される化合物又はその塩、中でも式

【化 18】

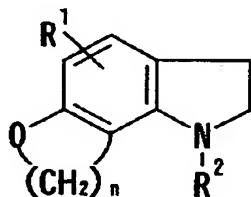


で表される化合物、

【0009】

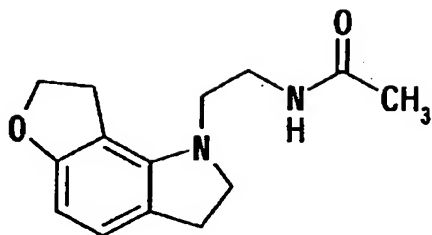
(11) 特表平9-507057号記載の式

【化 19】



〔式中、 $R^1$ は水素、ハロゲン又は $C_{1-6}$ アルキルであり、 $R^2$ は式 $-CR^3R^4(CH_2)_pNR^5COR^6$ であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は、同一でも異なってもよく、水素又は $C_{1-6}$ アルキルであり、 $R^6$ は $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{3-7}$ シクロアルキルであり、 $n$ は2、3又は4の整数であり、 $p$ は1、2、3又は4の整数である。〕 で表される化合物又はその塩、中でも式

【化20】



で表される化合物、及び化合物（I）等が用いられる。中でも、メラトニン受容体に対し高い親和性を示し、特にML<sub>1</sub>受容体に対する選択性が高い化合物（I）等が好ましい。

【0010】

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、単環式飽和炭化水素基及び芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数1ないし16個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基及びアリール基等が用いられる。

「アルキル基」は、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等が汎用される。

「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル及びイソブテニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等が汎用される。

「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギル及び1-プロピニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基等が汎用される。

「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基等が汎用される。

「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニリル及び2-アンスリル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。



## 【0 0 1 1】

「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基等）、低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等）、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等のジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等）、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等）、ジ-低級アルキルカルバモイル基（例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル基等）、アリールカルバモイル基（例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等の $C_{6-10}$ アリール-カルバモイル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等の $C_{6-10}$ アリールオキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$

アルキル-カルボニルアミノ基等)、オキソ基等が用いられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、前記の置換基を、炭化水素基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合には各置換基は同一又は異なってもよい。

【0012】

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれた 1 種又は 2 種の 1 ないし 4 個（好ましくは 1 ないし 3 個）のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の（単環式ないし 3 環式、好ましくは単環式又は 2 環式）複素環基等が挙げられる。例えば 2-又は 3-チエニル、2-又は 3-フリル、1-、2-又は 3-ピロリル、1-、2-又は 3-ピロリジニル、2-、4-又は 5-オキサゾリル、3-、4-又は 5-イソオキサゾリル、2-、4-又は 5-チアゾリル、3-、4-又は 5-イソチアゾリル、3-、4-又は 5-ピラゾリル、2-、3-又は 4-ピラゾリジニル、2-、4-又は 5-イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1H-又は 2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 5 員環基、例えば 2-、3-又は 4-ピリジル、N-オキシド-2-、3-又は 4-ピリジル、2-、4-又は 5-ピリミジニル、N-オキシド-2-、4-又は 5-ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、ピペリジノ、2-、3-又は 4-ピペリジル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、3-又は 4-ピリダジニル、ピラジニル、N-オキシド-3-又は 4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 6 員環基、例えばインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から

選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む2環性又は3環性縮合環基（好ましくは、上述の5ないし6員環が炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし6員環基1ないし2個と縮合して形成される基）等が用いられる。中でも、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし7員（好ましくは5又は6員）の複素環基が好ましい。

### 【0013】

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等）、低級アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル基等）、低級アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、 $\alpha$ -メチルベンジル、フェネチル等の $C_{7-11}$ アラルキル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等、好ましくはフェニル基等）、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等）、アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等の $C_{6-10}$ アリールオキシ基等）、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等）、アリールカルボニル（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基等）、アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニルオキシ基等）、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシ

カルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基等)、アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等の $C_{7-11}$ アラルキルオキシカルボニル基等)、カルバモイル基、モノー、ジー又はトリーハロゲノー低級アルキル基(例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル等のモノー、ジー又はトリーハロゲノー $C_{1-4}$ アルキル基等)、オキソ基、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノー $C_{1-4}$ アルキルアミノ基等)、ジー低級アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジー $C_{1-4}$ アルキルアミノ基等)、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基(例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ基等)、アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基等)、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基(例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等のモノー $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル基等)、ジアルキルスルファモイル基(例えば、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等のジー $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル基等)、アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等の $C_{1-6}$ アルキルチオ基等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の $C_{6-10}$ アリールチオ基等)、低級アルキルスル

イニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の $C_{6-10}$ アリールスルフィニル基等）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の $C_{6-10}$ アリールスルホニル基等）等が用いられる。

該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、前記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよく、置換基数が 2 個以上の場合は各置換基は同一又は異なってもよい。

#### 【 0 0 1 4 】

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよいアミノ基」は、置換基として例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」等を 1 又は 2 個有していてもよいアミノ基等が挙げられる。この「アミノ基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基等である。該「 $C_{1-6}$ アルキル基」、「 $C_{6-10}$ アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等を示し、置換基として、例えば前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を 1 ないし 3 個有していてもよい。

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」の「低級アルコキシ基」は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ及びtert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等を示し、置換基として、例えば前記「炭化水素基」が有していて

もよい置換基等を 1 ないし 3 個有していてもよい。

【0015】

本明細書中で用いられる用語「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等の  $C_{1-3}$  アシルアミノ基等）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基等）等から選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を置換可能な位置に有していてもよいベンゼン環を示す。

これらの「置換基を有していてもよい炭化水素基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」及び「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」としては、例えば前記で詳述したものと同様のものが用いられる。これらの「炭化水素基」、「アミノ基」及び「低級アルコキシ基」が有する置換基の数が 2 個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

該「置換基を有していてもよいベンゼン環」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素等）、 $C_{1-6}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル等）、及びモノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基から選ばれた 1 ないし 2 個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環等が好ましい。

【0016】

前記式中、 $R^1$  は置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよい複素環基を示す。

$R^1$  で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものは、例えばアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の  $C_{1-6}$  アルキル基等）、アルケニル基（例えば、ビニル等の  $C_{2-6}$  アルケニル基等）、アルキニル基（例えば、エチニル等の  $C_{2-6}$  アルキニル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の  $C_{3-6}$  シクロアルキル基等）及びアリール基（例えば、フェニル等の  $C_{6-14}$  アリール基等）等、特にアルキル基（例えば、メチル等の  $C_{1-}$

<sub>6</sub>アルキル基等)及びシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル等のC<sub>3-6</sub>シクロプロピル等)等が汎用される。該「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基(好ましくは、フッ素等のハロゲン原子等)等を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

## 【0017】

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」の置換基の好ましいものとしては、例えば置換基を有していてもよい低級アルキル基及び置換基を有していてもよいアリール基等が1又は2個用いられ、特に置換基を有していてもよい低級アルキル基等が1個用いられる。該「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びtert-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等が用いられる。該「低級アルキル基」は、例えば前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1ないし3個有していてもよい。該「アリール基」は、例えばフェニル基等のC<sub>6-10</sub>アリール基等が用いられる。該「アリール基」は、例えば前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基(好ましくは、フッ素、塩素等のハロゲン原子、メトキシ、エトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等)を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば1ないし3個の低級アルコキシ基(例、メトキシ等のC<sub>1-4</sub>アルコキシ基等)で置換されたフェニルアミノ基、又は低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル等のC<sub>1-4</sub>アルキル基等)で置換されたモノアルキルアミノ基等が汎用される。

## 【0018】

R<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」の好ましいものとしては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員複素環基等が用いられる。具体的には、例えば1-, 2-又は3-ピロリジニル、2-又は4-イミダゾリニル、2-, 3-又は4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-, 3-又は4-ペリジル、1-又は2-ペラジニル、モルホリニル、2-又は3-チエニル、

2-、3-又は4-ピリジル、2-フリル又は3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル等が挙げられる。特に好ましくは、6員含窒素複素環基（例、ピリジル等）等が用いられる。

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基の好ましいものとしては、例えばハロゲン原子（例えば塩素、フッ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えばメチル、エチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ等）、アラルキルオキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル等の $C_{7-12}$ アラルキルオキシカルボニル等）等々が用いられる。

# 【0019】

$R^1$ は、例えば (i) 置換基を有していてもよい低級アルキル基、(ii) 置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、(iii) 置換基を有していてもよい低級アルケニル基、(iv) 置換基を有していてもよいアリール基、(v) 置換基を有していてもよいモノ又はジ低級アルキルアミノ基、(vi) 置換基を有していてもよいアリールアミノ基又は(vii) 置換基を有していてもよい5又は6員含窒素複素環基等が好ましい。

前記「低級アルキル基」は、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が好ましい。「低級シクロアルキル基」は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等が好ましい。「低級アルケニル基」は、例えばビニル、1-プロペニル、ブテニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が好ましい。「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等が好ましい。「低級アルキルアミノ基」は、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ等のモノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等が好ましい。「アリールアミノ基」は、例えばフェニルアミノ等の $C_{6-10}$ アリールアミノ基等が好ましい。「5又は6員含窒素複素環基」は、例えば2-、3-又は4-ピリジル等の5又は6員含窒素複素環基等が好ましい。これらの基が有していてもよい置換基としては、例えば



前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が 1 ないし 5 個用いられる。

【0020】

$R^1$ の更に好ましい例は、i) ハロゲン又は $C_{1-6}$ アルコキシ基でそれぞれ 1 ないし 4 個置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ii)  $C_{3-6}$ シクロアルキル基、iii)  $C_{2-6}$ アルケニル基、iv)  $C_{1-6}$ アルコキシ、ニトロ、ハロゲン $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ又はハロゲン原子でそれぞれ 1 ないし 4 個置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール基、v) モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、vi) 1 ないし 3 個の $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリールアミノ基又はvii)  $C_{7-11}$ アラルキルオキシカルボニル基で 1 ないし 2 個置換されていてもよい 6 員含窒素複素環基等である。特に、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）又はモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ等）等が汎用され、中でも、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基又はモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、特にハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、とりわけ $C_{1-3}$ アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等）が好ましい。

【0021】

前記式中、 $R^2$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。

$R^2$ としては水素原子又は置換基を有していてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基が好ましく用いられ、より好ましくは、水素原子又は低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基、特に水素原子が汎用される。

前記式中、 $R^3$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基

を有していてもよい複素環基を示す。

$R^3$ で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」の好ましいものとしては、例えばアルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アルケニル基（例えば、ビニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等）、アルキニル基（例えば、エチニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基等）、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル基等）及びアリール基（例えば、フェニル等の $C_{6-14}$ アリール基等）等、特にアルキル基（例えば、メチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）及びアリール基（例えば、フェニル等の $C_{6-14}$ アリール基等）等が汎用される。該「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基（好ましくは、フッ素等のハロゲン原子等）等を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

#### 【0022】

$R^3$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」の好ましいものとしては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれた1ないし3個のヘテロ原子を含む5又は6員複素環基等が用いられる。具体的には、例えば1-, 2-又は3-ピロリジニル、2-又は4-イミダゾリニル、2-, 3-又は4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-, 3-又は4-ピペリジル、1-又は2-ピペラジニル、モルホリニル、2-又は3-チエニル、2-, 3-又は4-ピリジル、2-又は3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル等が挙げられる。特に好ましくは、6員含窒素複素環基（例、ピリジル等）等が用いられる。

$R^3$ で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基の好ましいものとしては、例えばハロゲン原子（例えば塩素、フッ素等）、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えばメチル、エチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ等）、アラルキルオキシカルボニル基（例えばベンジルオキシカルボニル等の $C_{7-12}$ アラルキルオキシカルボニル等）、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミ

ノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ等）、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基（例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）等等が用いられる。

$R^3$ は、例えば (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい低級アルキル基、(iii) 置換基を有していてもよいアリール基、(iv) 置換基を有していてもよい5又は6員複素環基等が好ましく、更に例えば (i) 水素原子、(ii) 低級アルキル基、(iii) 置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、(iv) 置換基を有していてもよい6員含窒素複素環基等が好ましい。該置換基としてはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基等が挙げられる。更に好ましくは、 $R^3$ は水素原子、フェニル基、2-、3-又は4-ピリジル基である。特に好ましくは水素原子である。

#### 【0023】

前記式中、Xは $CHR^4$ 、 $NR^4$ 、O又はS（ $R^4$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）を示す。

$R^4$ としてはそれぞれ水素原子又は置換基を有していてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基が好ましく、水素原子が汎用される。

Xは好ましくは、 $CHR^4$ （ $R^4$ は前記と同意義を示す）、O又はSである。あるいは、Xは $CHR^4$ 又は $NR^4$ （ $R^4$ は前記と同意義を示す）が好ましい。

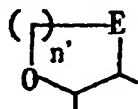
前記式中、YはC、CH又はNを示す。好ましくはC又はCHである。

#### 【0024】

前記式中、A環は置換基を有していてもよい5ないし7員の酸素原子を含む複素環を示す。

該「5ないし7員の酸素原子を含む複素環」とは、炭素原子及び酸素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれた1種又は2種を1ないし3個（好ましくは1又は2個）含んでいてもよい5ないし7員（好ましくは5又は6員）の複素環等が挙げられる。該環としては、式

【化 2 1】



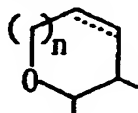
〔式中、Eは (i)  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、(ii)  $\text{CH}=\text{CH}$ 、(iii)  $\text{CH}_2\text{O}$ 、(iv)  $\text{OCH}_2$ 、(v)  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})q'$  ( $q'$ は0ないし2の整数)、(vi)  $\text{S}(\text{O})q'\text{CH}_2$  ( $q'$ は前記と同意義)、(vii)  $\text{CH}_2\text{NH}$ 、(viii)  $\text{NHCH}_2$ 、(ix)  $\text{N}=\text{N}$ 、(x)  $\text{CH}=\text{N}$ 、(xi)  $\text{N}=\text{CH}$ 又は (xii)  $\text{CONH}$  を示し、 $n'$ は0ないし2の整数を示す。〕で表わされる環が好ましい。

Eは (i)  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、(ii)  $\text{CH}=\text{CH}$ 、(iii)  $\text{CH}_2\text{O}$ 、(iv)  $\text{OCH}_2$ 、~~(v)  $\text{CH}_2\text{NH}$ 、(vi)  $\text{NHCH}_2$ 、(vii)  $\text{N}=\text{N}$ 、(viii)  $\text{CH}=\text{N}$ 又は (ix)~~  
)  $\text{N}=\text{CH}$ が好ましく、特に (i)  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 又は (ii)  $\text{CH}=\text{CH}$ が好ましい。

具体的には、例えば2,3-ジヒドロフラン、フラン、1,3-ジオキサソール、オキサゾリン、イソオキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、オキサゾール等の酸素原子を含む5員複素環、例えば2H-3,4-ジヒドロピラン、2H-ピラン、2,3-デヒドロ-1,4-ジオキサン、2,3-デヒドロモルホリン等の酸素原子を含む6員複素環等が好ましい。

更に好ましくは、式

【化 2 2】



〔式中、 $n$ は前記と同意義を示す。〕で表わされる環である。

具体的には、例えば、2,3-ジヒドロフラン、フラン、2H-3,4-ジヒドロピラン、2H-ピランが汎用される。

【0025】

A環の置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していても

よいシクロアルキル基、置換基を有していてもよい低級アルキニル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよいアリール基、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等）、アリールオキシ基（例えば、フェノキシ等の $C_{6-10}$ アリールオキシ基等）、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基等）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ基等）、~~アリールカルボニルオキシ基（例えば、ベンゾイルオキシ、~~  
~~ナフトイルオキシ等の $C_{6-10}$ アリール-カルボニルオキシ基等）、~~カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基等）、アラルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の $C_{7-11}$ アラルキルオキシ-カルボニル基等）、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノー、ジ-又はトリ-ハロゲノ-低級アルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル等のモノー、ジ-又はトリ-ハロゲノ- $C_{1-4}$ アルキル基等）、オキソ基、アミジノ基、イミノ基、アミノ基、モノ-低級アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ等のモノ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基等）、ジ-低級アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ等のジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ基等）、炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基（例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ジヒド

ロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等の3ないし6員の環状アミノ基等)、アルキレンジオキシ基(例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ基等)、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、メルカプト基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基(例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等のモノ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル基等)、ジアルキルスルファモイル基(例えば、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等のジ- $C_{1-6}$ アルキルスルファモイル基等)、アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等の $C_{1-6}$ アルキルチオ基等)、アリールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の $C_{6-10}$ アリールチオ基等)、低級アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基等)、アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の $C_{6-10}$ アリールスルフィニル基等)、低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基等)、アリールスルホニル基(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の $C_{6-10}$ アリールスルホニル基等)等が用いられる。

該「低級アルキル基」、「低級アルケニル基」、「低級アルキニル基」、「低級シクロアルキル基」、「アリール基」は、例えば、前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。

#### 【0026】

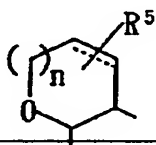
A環の置換基として好ましくは、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアミノ基、オキソ基等が挙げられる。

該「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」、「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」、「置換基を有していてもよいアミノ基」の「置換基」は例えば、前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基を示す。

該A環は、前記の置換基を、環の大きさに応じて、置換可能な位置に1ないし4個、好ましくは1ないし2個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一又は異なってもよい。

A環としては、例えば、

【化23】



〔nは前記と同意義を示し、 $R^5$ は水素原子又は上記「A環の好ましい置換基」で表された置換基1又は2個を示す。〕等が挙げられる。中でも、 $R^5$ が水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるもの、特に $R^5$ が水素原子であるもの（無置換A環）が汎用される。

【0027】

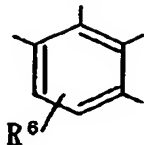
前記式中、B環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。

B環の置換基としては、例えば上記「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」が挙げられる。中でも、ハロゲン原子又は置換基を有していてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基が好ましく、特にハロゲン原子又は低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基（好ましくはメチル）が汎用される。該「置換基を有していてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル基」の「置換基」は例えば、前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基を示す。

B環は該置換基を置換可能な位置に1又は2個、好ましくは1個有していてもよく、置換基数が2個の場合には各置換基は同一又は異なってもよい。

B環としては、例えば、

【化 2 4】



〔 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基又は置換基を有していてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルコキシ基を示す。〕等が好ましい。 $R^6$ は、例えば水素原子、ハロゲン原子又は低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基 (好ましくはメチル) が好ましい。更に好ましくは水素原子である。

【0 0 2 8】

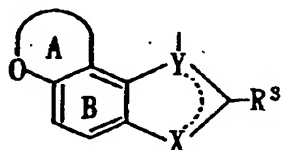
前記式中、 $m$ は1ないし4の整数を示す。 $m$ は1ないし3の整数が好ましい。

~~更に、 $m$ は2又は3が好ましく、特に、 $m$ は2のときが好ましい。~~

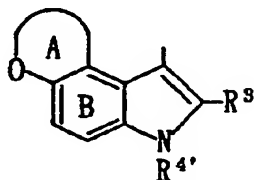
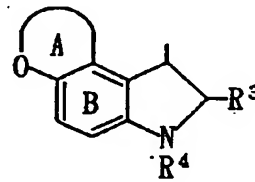
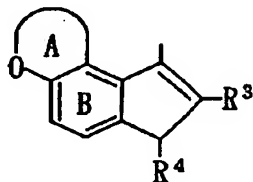
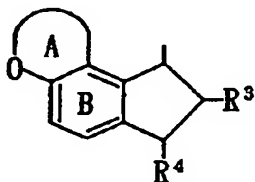
前記式中、 $n$ は0ないし2の整数を示す。 $n$ は0又は1の整数が好ましい。

特に、 $n$ は0のときが好ましい。

【化 2 5】



の例としては、



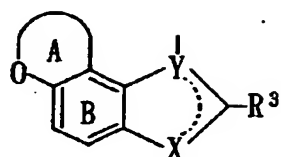
〔式中、 $R^4$ は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。〕等が挙げられる。

$R^4$ は好ましくは置換基を有していてもよい低級 ( $C_{1-3}$ ) アルキルである。

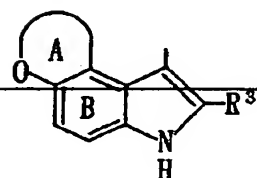
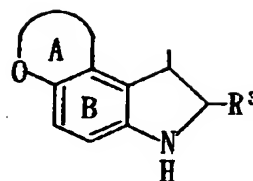
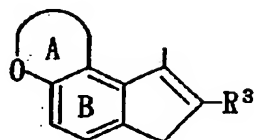
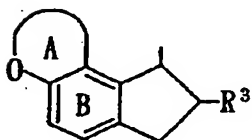


【0029】

【化26】

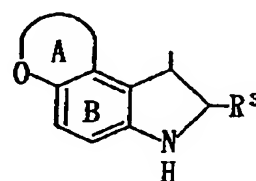
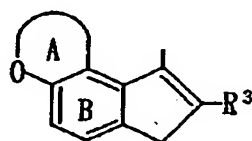
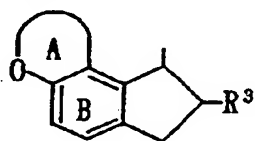


の好ましい例としては、



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕等が示される。中でも、

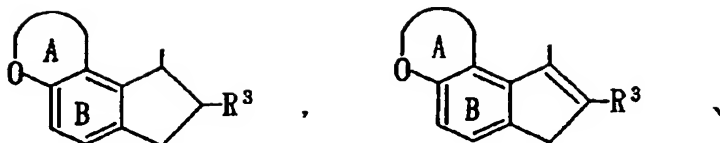
【化27】



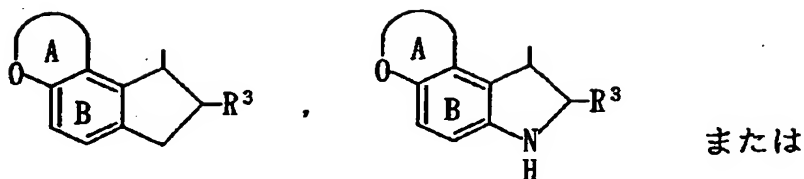
〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕等が好ましい。

【化28】

また、(i)

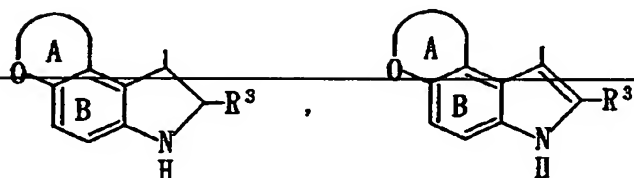


(ii)



または

(iii)



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕等が好ましく用いられる。

【0030】

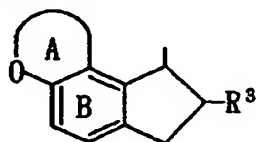
このうち、

【化29】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕等が好ましい。特に好ましくは

【化30】

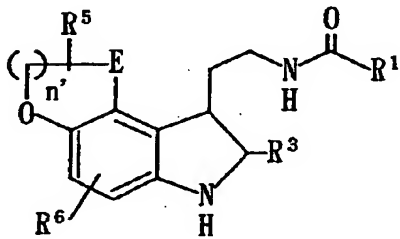
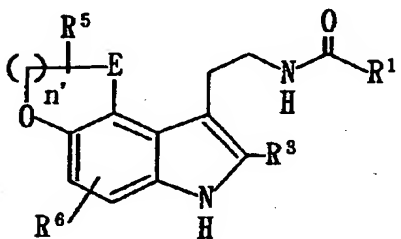
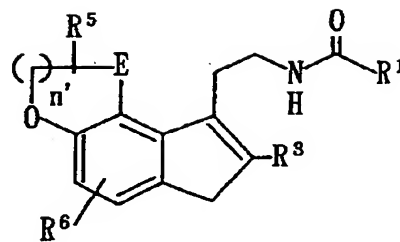
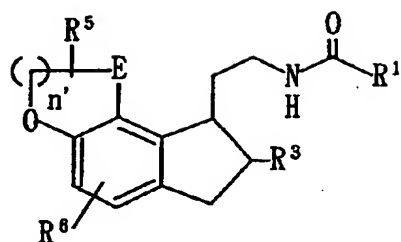


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕である。

【0031】

化合物 (I) としては、例えば以下の構造式を有するもの等が特に汎用される

【化 3 1】

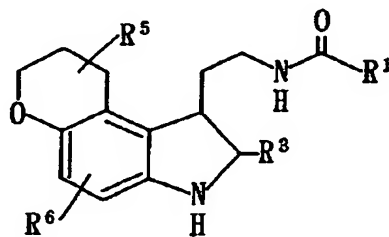
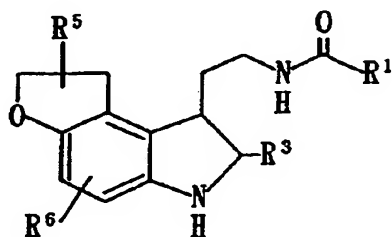
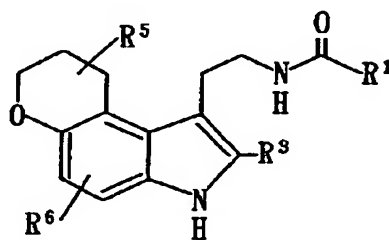
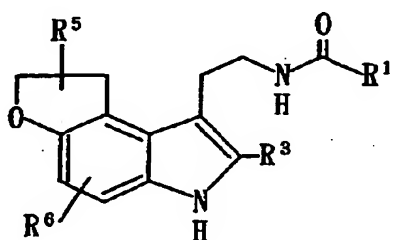
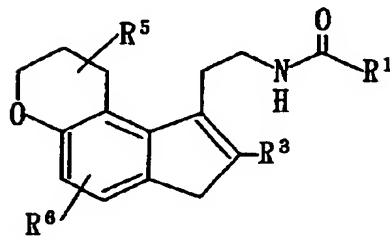
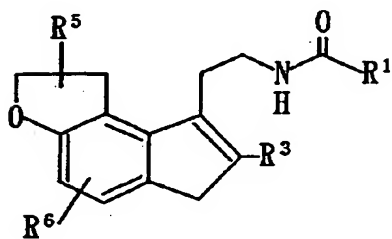
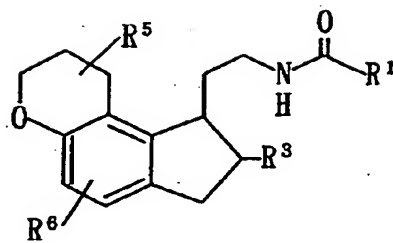
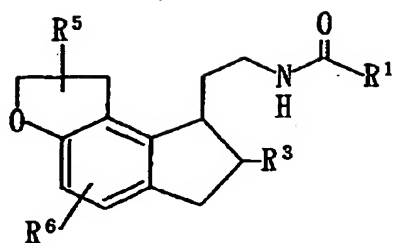


〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕

【0032】

化合物 (I) の好ましい例として、式

【化 3 2】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物等が挙げられる。

【0033】

また、化合物 (I) の好ましい例としては、

$R^1$  が (i) 置換基を有していてもよい低級アルキル基、(ii) 置換基を有していてもよい低級シクロアルキル基、(iii) 置換基を有していてもよい低級アルケニル基、(iv) 置換基を有していてもよいアリール基、(v) 置換基を有していてもよいモノ又はジ低級アルキルアミノ基、(vi) 置換基を有していてもよいアリールアミノ基又は (vii) 置換基を有していてもよい 5 又は 6 員含窒素複素環基、

$R^2$ が水素原子又は置換基を有していてもよい低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基、  
 $R^3$ が (i) 水素原子、(ii) 置換基を有していてもよい低級アルキル基又は (iii)  
 ) 置換基を有していてもよいアリール基、  
 $X$ が  $CHR^4$  又は  $NR^4$  ( $R^4$ は水素原子又はオキシ基で置換されていてもよい低  
 級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基を示す)、

【化 3 3】

$Y$ は  $C$ 、 $CH$  または  $N$  (但し、 $X$ が  $CH_2$ を示す場合、 $Y$ は  $C$  または  $CH$ で  
 ある)、

----- は単結合または二重結合を示し、

$A$  環が置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員の酸素原子を含む複素環、

$B$  環が置換基を有していてもよいベンゼン環、及び

$m$  が 1 又は 2 である化合物等が挙げられる。

【0 0 3 4】

更に好ましくは、

$R^1$ が i) ハロゲン又は  $C_{1-6}$  アルコキシ基でそれぞれ 1 ないし 4 個置換されて  
 いてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、ii)  $C_{3-6}$  シクロアルキル基、iii)  $C_{2-6}$  アルケニ  
 ル基、iv)  $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロ、ハロゲノ  $C_{1-6}$  アルキル-カルボニルアミ  
 ノ又はハロゲン原子でそれぞれ 1 ないし 4 個置換されていてもよい  $C_{6-10}$  アリー  
 ル基、v) モノ-又はジ-  $C_{1-6}$  アルキルアミノ基、vi) 1 ないし 3 個の  $C_{1-6}$  ア  
 ルコキシ基で置換されていてもよい  $C_{6-10}$  アリールアミノ基又は vii)  $C_{7-11}$  ア  
 ラルキルオキシ-カルボニル基で 1 ないし 2 個置換されていてもよい 6 員含窒素  
 複素環基、 $R^2$ が水素原子又は低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基、  
 $R^3$ が、(i) 水素原子、(ii) 低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基又は (iii)  $C_{6-14}$  アリー  
 ル基、

$X$ が  $CHR^4$  又は  $NR^4$  ( $R^4$ は水素原子又はオキシ基で置換されていてもよい低  
 級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基を示す)、

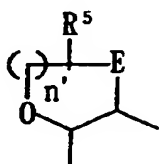
【化 3 4】

YはC、CHまたはN（但し、XがCH<sub>2</sub>を示す場合、YはCまたはCHである）、

—— は単結合または二重結合を示し、

A環が

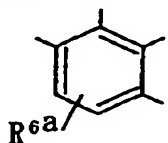
【化 3 5】



〔各記号は前記と同意義を示す。〕

B環が

【化 3 6】



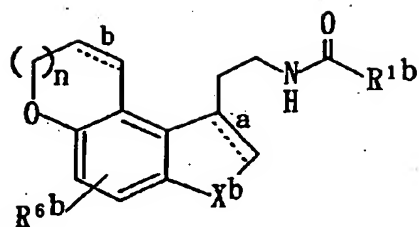
〔R<sup>6a</sup>は水素原子、ハロゲン原子又は低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル基を示す。〕、及び

mが1又は2である化合物等が挙げられる。

【0035】

このうち、式

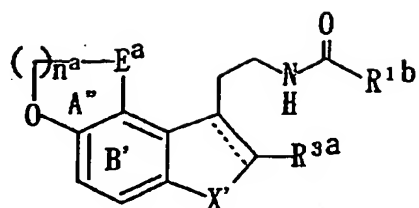
【化 3 7】



〔式中、 $R^{1b}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、 $R^{6b}$ は水素原子またはハロゲン原子、 $n$ は0または1、 $\overset{b}{\text{---}}$ は単結合または二重結合、 $X^b$ が $CH_2$ の場合  $\overset{a}{\text{---}}$ は単結合または二重結合、 $X^b$ がNHの場合  $\overset{a}{\text{---}}$ は単結合を示す〕  
で表わされる化合物またはその塩が好ましい。

また、式

【化 38】



[式中、 $R^{1b}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、  
 $X'$ は  $CH_2$ 、 $NH$  または  $NCHO$ 、  
 $R^{3a}$ は水素原子またはフェニル基、  
 ——— は単結合または二重結合、  
 $E^a$ は  $CH_2CH_2$ 、 $CH=CH$ 、 $CH_2O$ 、 $CH=N$ 、 $CONH$  または  
 $CH_2NH$ 、  
 $n^a$ は0または1、  
 $A'$ 環はヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基1または2個  
 を有していてもよい酸素原子を含む5または6員複素環、および  
 $B'$ 環はハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環を示す] で表される  
 化合物またはその塩も好ましい。このうち、 $X'$ が $CH_2$ または $NCHO$ の場合  
 ——— が単結合または二重結合、および $X'$ が $NH$ の場合 ——— が単結合で  
 ある化合物またはその塩も好ましい。

化合物 (I) としては、例えば、 $N$ -[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ  
 -2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミド、  
 $N$ -[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フ  
 ラン-8-イル) エチル] ブチルアミド、  
 $N$ -[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フ  
 ラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、  
 $N$ -[2-(3, 7, 8, 9-テトラヒドロピラノ [3, 2-e] インドール-  
 1-イル) エチル] プロピオンアミド、  
 $N$ -[2-(5-フルオロ-3, 7, 8, 9-テトラヒドロシクロペンタ [f]  
 [1] ベンゾピラン-9-イル) エチル] プロピオンアミド、



N-[2-(3, 7, 8, 9-テトラヒドロピラノ [3, 2-e] インドール-1-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラノ [3, 2-e] インドール-1-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラノ [3, 2-e] インドール-1-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(4-フルオロ-1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(4-フルオロ-1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

---

(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

(R)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミド、

N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(7, 8-ジヒドロ-6H-インデノ [4, 5-d] -1, 3-ジオキソール-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(7, 8-ジヒドロ-6H-インデノ [4, 5-d] -1, 3-ジオキソール-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-インデノ [4, 5-b] -1, 4-ジオキシシン-9-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(2, 3, 8, 9-テトラヒドロ-7H-インデノ [4, 5-b] -

1, 4-ジオキシシン-9-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ [3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ [3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] ブチルアミド等が好ましいものとして挙げられる。

【0036】

更に好ましくは、N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(5-フルオロ-3, 7, 8, 9-テトラヒドロシクロペンタ [f] [1] ベンゾピラン-9-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(5-フルオロ-1, 2, 3, 7, 8, 9-ヘキサヒドロシクロペンタ [f] [1] ベンゾピラン-9-イル) エチル] プロピオンアミド、

(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

(R)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミド、

N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ [5, 4-b] フラン-8-イ

ル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ[3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ[3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] ブチルアミドである。

特に好ましくは、(S)-N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ[3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-フロ[3, 2-e] インドール-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] プロピオンアミド、

N-[2-(7-フェニル-1, 6-ジヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] ブチルアミド、

N-[2-(1, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5, 4-b] フラン-8-イル) エチル] アセトアミドである。

#### 【0037】

化合物(I)の塩としては、例えば薬理学的に許容される塩等が用いられる。例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性又は酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、並びにアルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、

ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

申でも薬学的に許容可能な塩が好ましく、その例としては、化合物(I)内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、例えば酢酸、フタル酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられ、酸性官能基を有する場合には、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

また、化合物(I)は、水和物であっても、非水和物であってもよい。

#### 【0038】

化合物(I)は、例えば日本特許第2884153号に記載の方法又はこれに準じた方法等により得ることができる。

本発明の経皮吸収剤に適したメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の物理化学的性質としては、化合物が製剤から適度な速度で放出され皮膚に分布し、最終的には体循環に吸収されるためのほどよい水への溶解性(約0.005ないし約10mg/L)と油への分配率(水/オクタノール分配係数:約0.05ないし約10,000)が挙げられる。

その他の条件としては、

- (1) 製剤中で化合物が不安定化しない特性を持ったもの；
- (2) 製剤中に用いられる粘着剤、皮膚透過促進物質あるいは一般的に用いら

れる添加剤と反応しない特性を持ったもの；

(3) 製剤の製造時に一般的に用いられるアルコール、アセトン、酢酸エチル等の揮発性の溶媒に約 0.1 重量%以上溶解する特性を持ったもの；

(4) 分子量が約 1,000 を超えないもの；

(5) 融点が約 300℃を超えないもの；

等が好ましい。

#### 【0039】

本発明の経皮吸収剤は、一般に経皮吸収剤に用いられる製造法又はそれに準じた方法により製造することができる。

本発明の経皮吸収製剤における形態としては、例えば取扱いや皮膚に対する密着性、密封包帯治療法による経皮吸収性がよいもの、具体的には常温で密着性を有するいわゆる粘着剤を皮膚接触体の基剤とするもの、取扱いの点から支持体（バックング層）の片面に粘着剤層を形成した貼付剤（皮膚貼付剤等）等を用いることが好ましい。

このような経皮吸収剤では、例えば有効成分としてメラトニン  $ML_1$  受容体アゴニスト作用を有する化合物は皮膚接触体に保持させたものが好ましい。また、皮膚接触体と支持体（バックング層）とは一体となっているが、皮膚接触体の支持体（バックング層）と接触していない側は、剥離ライナーのような保護体によってあるいは自体をロール状にすることによって保護されていてもよい。

また、皮膚接触体が粘着性を有していないものでもよい。このような場合には例えばテープ等によってこの製剤を固定し、皮膚接触体と皮膚との接触を維持するようにすればよい。

該皮膚接触体は主に有効成分であるメラトニン  $ML_1$  受容体アゴニスト作用を有する化合物、粘着剤及び皮膚透過促進物質によって形成されるのが好ましい。また、必要に応じ、安定化剤、薬物溶解促進剤、抗菌剤、充填剤等も含有していてもよい。

前記粘着剤としては、常温で粘着性を有し、皮膚面に接した際に角質を傷めてカブレ等を生じることのない、従来から用いられている（メタ）アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤等の医薬用の粘着剤から構成することが

好ましい。これらのうち、化学反応せず、品質的にも安定しており、通気性、粘着性もよい（メタ）アクリル系粘着剤が最も好ましい。

前記（メタ）アクリル系粘着剤としてはソフトセグメントとハードセグメントを含む自己架橋形成型（メタ）アクリル系コーポリマーが用いられる。例えば、（メタ）アクリル酸エステル約50ないし約80重量%と、1種又は2種以上の共重合性単量体約20ないし約50重量%を重合して得られる共重合体が用いられる。このような（メタ）アクリル酸エステルとしては、アクリル酸若しくはメタアクリル酸と、炭素数が2ないし18、好ましくは4ないし12の1級ないし3級アルコールとから得られるエステルを用いることができる。

具体的な（メタ）アクリル系粘着剤としては、2-ヘキシルアクリレートとアクリル酸からなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとヒドロキシエチルアクリレートからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートと2-メトキシエチルアクリレートからなる共重合体、2-エチルヘキシルアクリレートとビニルピロリドンとアクリル酸からなる共重合体等が挙げられる。

ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体等が用いられる。

シリコーン系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサン等のシリコーンゴムが用いられる。

#### 【0040】

一方、共重合性単量体としては、共重合反応に関与する不飽和二重結合を分子内に少なくとも1個有すると共に、ヒドロキシ基、カルボキシル基、アミド基、アミノ基等の官能基を側鎖に有する単量体を用いることができる。

ヒドロキシ基を側鎖に有する単量体としては、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート等がある。

カルボキシル基を側鎖に有する単量体としては、（メタ）アクリル酸等の $\alpha$ - $\beta$ 不飽和カルボン酸、マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステル、マレイン酸、フマル酸、クロトン酸等がある。

アミド基を側鎖に有する単量体としては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル（メタ）アクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のアルキルエーテルメチロール（メタ）アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ビニルピロリドン等がある。

アミノ基を側鎖に有する単量体としては、ジメチルアミノアクリレート等がある。

これら以外に重合できる単量体として例えば（メタ）アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、N-ビニル-2-ピロリドン、メチルビニルピロリドン、ビニルピリジン、ビニルピペリドン、ビニルピリミジン、ビニルピペラジン、~~ビニルピラジン、ビニルピロール、ビニルイミダゾール、ビニルカプロラクタム、~~ビニルオキサゾール、ビニルホルモリン等を用いることができる。

#### 【0041】

上記の重合性単量体は1種又は2種以上により共重合していてもよいが、粘着特性としての接着性、皮膚接触体中に含有するメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の放出性等の点から、カルボキシル基含有単量体や、ヒドロキシ基含有単量体の少なくとも1種を必須成分するものが好ましい。また、この単量体は約1ないし約50重量%、好ましくは約3ないし約20重量%の範囲で（メタ）アクリル酸エステルとの共重合に使用される。必要に応じて、前記に例示の他の単量体、例えば酢酸ビニルやN-ビニル-2-ピロリドンのようなビニル系単量体を約40重量%以下、好ましくは約30重量%以下の範囲で（メタ）アクリル酸エステルと共重合させるとよい。

前記（メタ）アクリル酸エステルを主体とする共重合体は、通常、重合開始剤の存在下で上述の単量体を配合して溶液重合を行うことにより調製される。溶液重合を行う場合は、所定量の各種単量体に酢酸エチル又はその他の重合溶媒を加え、攪拌装置及び冷却還流装置を備えた反応器中で、アゾビス系、過氧化物系等の重合開始剤の存在下、窒素雰囲気中で約70ないし約90℃、約8ないし約40時間反応させればよい。また、単量体は一括投入又は分割投入のいずれの方法であってもよい。

前記（メタ）アクリル酸エステルを主体とする共重合体の構成成分中、（メタ）アクリル酸エステルの割合は約50重量%以上が好ましい。

前記アゾビス系重合開始剤としては、2, 2'-アゾビス-イソブチロニトリル、1, 1'-アゾビス（シクロヘキサン-1-カルボニトリル）、2, 2'-アゾビス（2, 4-ジメチルバレリニトリル）等が挙げられる。

前記過酸化物系重合開始剤としては、過酸化ラウロイル、過酸化ベンゾイル、ジ（tert-ブチル）パーオキサイド等が挙げられる。

前記ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体等が用いられる。

前記シリコーン系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサン等のシリコーンゴムが用いられる。

#### 【0042】

前記皮膚透過促進物質とは、主に皮膚の表面である角質に作用し、薬物の角質を透過しやすくし、結果的には効率よく経皮吸収させるための物質である。

一般に角質は、表面細胞の新陳代謝の結果できた脂質二重層から構成される細胞膜が幾重にも重なり合ってできたものである。このことにより、有害物質が容易に体内に入らないようになっている。このことは、薬物においても、通常の方法では経皮吸収されにくい理由になっている。従って、皮膚透過促進物質の主な標的は脂質二重層である。

脂質二重層に作用する物質としては、洗剤等の強力な界面活性剤、クロロホルム、エーテル類、ベンゼン等の溶媒も考えられるが、これらは脂質二重層を刺激、破壊し、有害作用を惹起するので好ましくない。

好ましい皮膚透過促進物質の性質としては、

- （1）脂質二重層の膜の流動性を高めること；
- （2）膜の積層構造のすきまにうるおいを持たせることによりそのすきまを広げること；

（3）メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の皮膚接触体の中での溶解性を向上させ、結果的に製剤からの放出性を速めること；



等が挙げられる。

以上の性質を満たし、メラトニン分泌パターンに近い一峰性の血中濃度を与える薬物放出特性を有する促進剤としては、以下の (A)、(B) 及び (C) 等が挙げられる。本発明の経皮吸収剤は、これら 3 種の促進剤から選ばれる 1 種以上を含有し、好ましくは (A)、(B) 及び (C) の 3 種を含有する。

(A) 脂溶性の吸収促進剤。より好ましくは炭素数 6 ないし 20 までの脂肪酸と炭素数 1 ないし 12 のアルコール類からなる脂肪酸エステル等。

(B) 水溶性吸収促進剤。より好ましくは多価アルコール類等。

(C) 非イオン界面活性剤。より好ましくはラウリル酸ジエタノールアミド及びその含有物等の脂肪酸アミド類等。

#### 【0043】

前記の炭素数 6 ないし 20 までの脂肪酸類としては、例えばカプロン酸、エナント酸、カプリル酸、モノカプリン酸、オレイン酸、ラウリル酸、ウンデシレン酸、ミリスチン酸、イソステアレン酸、リノール酸、パルチミン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ヘキサデセン酸等の炭素数が 6 ないし 20 のものが挙げられる。

前記の炭素数 1 ないし 12 までのアルコール類としては、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t-ブタノール、ヘキサノール、オクタノール等が挙げられる。ここでいう脂肪酸は、上記脂肪酸と同じ範囲の天然あるいは合成により得られるものを意味する。

従って、前記の脂肪酸エステル類としては、例えばアジピン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエステル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ラウリル酸ヘキシル、パルチミン酸オクチル、オレイン酸エチル等が挙げられる。中でもミリスチン酸イソプロピルが好ましい。

前記の多価アルコール類としては、例えばエチレングリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール）、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等の低分子のグリコール類、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等の分子量が約 200 ないし約

6, 000 の高分子のグリコール類等が挙げられ、中でも、エチレングリコール類、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン等が好ましい。

前記の非イオン界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリル脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル、モノオレイン酸グリセリル、モノラウリル酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノミリスチン酸ソルビタン、モノパルチミン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(5)ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ブロックポリマー型非イオン界面活性剤(プルロニック L-62, L-64, F-68)等、多価アルコール脂肪酸エステル類(例えば、モノオレイン酸グリセリル、モノラウリル酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、モノミリスチン酸グリセリル、モノパルチミン酸グリセリル、ジオレイン酸グリセリル、ジラウリル酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、ジミリスチン酸グリセリル、ジパルチミン酸グリセリル、モノカプリル酸プロピレングリコール、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル等)、ポリグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、トリグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸トリグリセリル、ラウリル酸トリグリセリル、ステアリン酸トリグリセリル、ミリスチン酸トリグリセリル、パルチミン酸トリグリセリル)、テトラグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸テトラグリセリル、ラウリル酸テトラグリセリル、ステアリン酸テトラグリセリル、ミリスチン酸テトラグリセリル、パルチミン酸テトラグリセリル)、ペンタグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸ペンタグリセリル、ラウリル酸ペンタグリセリル、ステアリン酸ペンタグリセリル、ミリスチン酸ペンタグリセリル、パルチミン酸ペンタグリセリル)、ヘキサグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸ヘキサグリセリル、ラウリル酸ヘキサグリセリル、ステアリン酸ヘキサグリセリル、ミリスチン酸ヘキサグリセリル、パルチミン酸ヘキサグリセリル)、ヘプタグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸ヘプタグリセリル、ラ

ウルル酸ヘプタグリセリル、ステアリン酸ヘプタグリセリル、ミリスチン酸ヘプタグリセリル、パルチミン酸ヘプタグリセリル)、デカグリセリン脂肪酸エステル類(例えば、オレイン酸デカグリセリル、ラウリル酸デカグリセリル、ステアリン酸デカグリセリル、ミリスチン酸デカグリセリル、パルチミン酸デカグリセリル)等)、脂肪酸アミド類(オレイン酸ジエタノールアミド、ミリスチン酸ジエタノールアミド、ステアリン酸ジエタノールアミノエチルアミド、ビニルピロリドン、ラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物(ヤシ脂肪酸ジエタノールアミド等)、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導第四級アンモニウム塩、塩化ベンザルコニウム水溶液等)等が挙げられ、中でも、ラウリル酸ジエタノールアミド又はその含有物(それを含有する皮膚透過促進物質)等が好ましく、ヤシ脂肪酸ジエタノールアミド等が更に好ましい。

また、本発明の製剤には上記以外の添加剤として、抗酸化剤、充填剤、薬物溶解補助剤、抗菌剤、皮膚刺激低減化剤等も必要に応じて配合することができる。

前記抗酸化剤としては、ビタミンE、ビタミンC等が挙げられる。

前記充填剤としては、カオリン、ベントナイト、二酸化チタン等が挙げられる。

前記薬物溶解補助剤としては、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン等が挙げられる。

前記抗菌剤としては、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、メチルパラヒドロキシベンゾエート等が挙げられる。

前記皮膚刺激低減化剤としては無水ケイ酸等が挙げられる。

また、更に他の吸収促進剤を添加することもできる。他の吸収促進剤としては、ポリブレニルアザシクロアルカン類(例えば、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン等)、油脂類(例えば、オリーブ油、ヒマシ油、ホホバ油、トウモロコシ胚芽油、ヒマワリ油、ヤシ油、スクワラン、スクワレン、オレンジオイル、ミネラルオイル等)等が挙げられる。

好ましい皮膚透過促進物質は脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤の1種ないし1種類以上配合組成からなる。また最も好ましい皮膚透過

促進物質は脂肪酸エステル、多価アルコール及び非イオン界面活性剤をすべて配合する組成からなる。好ましい脂肪酸エステルはミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル又はセバスチン酸ジエチルである。最も好ましい脂肪酸はミリスチン酸イソプロピルである。また好ましい多価アルコールはエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はグリセリンである。最も好ましい多価アルコールはプロピレングリコールである。また好ましい非イオン界面活性剤は脂肪酸アミド、多価アルコール脂肪酸エステル又はポリグリセリン脂肪酸エステルである。最も好ましい非イオン界面活性剤は脂肪酸アミドである。そのときの好ましい脂肪酸アミドはラウリン酸ジエタノールアミド又はその含有物である。

---

最も好ましい脂肪酸アミドはラウリン酸ジエタノールアミドである。

#### 【 0 0 4 4 】

本発明の製剤は、メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の皮膚接触体の中での溶解性を向上させ、結果的に製剤からの放出性を速めることを満足するものである。

通常、皮膚接触体にメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物を配合する場合、皮膚透過促進物質の作用が十分に行き渡り、メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物が浸透しやすくなる割合となるようにするのが好ましい。例えば、

(1) 皮膚接触体全体に対するメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の含有量は約 0.01 ないし約 70 重量%、より好ましくは約 10 ないし約 60 重量%、更に好ましくは約 20 ないし約 50 重量%；

(2) 皮膚接触体全体に対する皮膚透過促進物質の含有量は約 0 ないし約 70 重量%、より好ましくは約 10 ないし約 60 重量%、更に好ましくは約 20 ないし約 50 重量%；

皮膚透過促進物質が脂肪酸エステル、多価アルコールおよび非イオン界面活性剤の 1 種ないし 1 種類以上配合組成からなる場合、そのときの皮膚接触体に占める脂肪酸エステル、多価アルコールまたは非イオン界面活性剤のそれぞれの重量は 0 ないし 70 重量%、より好ましくは 1 ないし 30 重量%である。また皮膚透

過促進物質が脂肪酸エステル、多価アルコールおよび非イオン界面活性剤を全て配合する組成からなる場合、脂肪酸エステルの配合重量を基準にして、多価アルコールの配合割合は脂肪酸エステルの  $1/10$  から  $10$  倍の重量、より好ましくは  $1/2$  から  $5$  倍の重量、最も好ましくは  $1$  倍重量である。また非イオン界面活性剤の配合割合は脂肪酸エステルの  $1/50$  から  $10$  倍の重量、より好ましくは  $1/20$  から  $2$  倍の重量、最も好ましくは  $1/4$  倍重量である。

(3) 皮膚接触体全体に対する粘着剤の含有量は約  $5$  ないし約  $98$  重量%、より好ましくは約  $10$  ないし約  $60$  重量%、更に好ましくは約  $20$  ないし約  $50$  重量%；

皮膚接触体には、その他の成分として必要に応じ前記した抗酸化剤、充填剤、薬物溶解補助剤、抗菌剤等の物質を配合することができる。これらの成分は、皮膚接触体の粘着性や皮膚透過促進物質の効果を減じない範囲で用いられ、その配合量は約  $0.01$  ないし約  $50$  重量%、好ましくは約  $1$  ないし約  $20$  重量%、更に好ましくは約  $1$  ないし約  $10$  重量%である。

#### 【0045】

本発明の製剤の一様態である貼付剤は、粘着剤層の一方の面に支持体（バックিং層）を、他方の面に剥離ライナーを貼りあわせることにより得られる。

貼付剤の支持体（バックিং層）としては、本発明製剤中の有効成分が、投与後に効率よく吸収されるのに必要な皮膚からの水分の揮発を抑えて皮膚をむらす効果と、患者が容易に本製剤を皮膚に貼付でき、長時間貼付しても患者に違和感を与えない（ほどよい厚みで皮膚にぴったりと貼りつく）機能を有するものであればどのようなものでもよく、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリオレフィン、ポリ塩化ビニリデン製の厚さ約  $50$  ないし約  $200\ \mu\text{m}$  のフィルム及びアルミニウム箔等が挙げられる。これらは単層シート（フィルム）、積層シートとしても、またアルミニウム箔以外の素材を使用した織布並びに不織布も使用することができる。

剥離ライナーについては、本経皮吸収製剤中の有効成分が、使用前に他のもの

と接触し、汚染したり、削り取られて損失することを防ぐ「覆い」の目的で使用する  
 ので、患者が本製剤を使用するときに容易にはがすことができ、かつはがした  
 後の皮膚接触体が剥離ライナーをかぶせる以前の状態を保たれるものであればど  
 のようなものでもよく、例えば、厚さ約50ないし約100 $\mu$ mのシリコン処理  
 したポリエチレンテレフタレートフィルム、紙、ポリエステル、低密度ポリエチ  
 レン、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリアミド、ナイ  
 ロン、ポリ塩化ビニル等が挙げられる。

皮膚接触体の形成は、粘着剤、皮膚透過促進物質及びメラトニン $ML_1$ 受容体  
 アゴニスト作用を有する化合物を含む組成物を適当な溶媒に溶かし、得られた粘  
 着含有溶液を支持体（バックグ層）に塗布し、乾燥して溶媒を除去することによ  
 っても行うことができる。

#### 【0046】

本発明の製剤の1態様である貼付剤の製造法としては、支持体の上に皮膚接触  
 体を塗工し、更に皮膚接触体面に剥離ライナーを貼付する方法、あるいは剥離ラ  
 イナーに皮膚接触体を塗工し、更に皮膚接触体面に支持体を貼付する方法が挙げ  
 られる。皮膚接触体の塗工に際しては易揮発性の溶媒に溶解させた粘着剤の高濃  
 度溶液に各種の皮膚透過促進物質を加えよく混和し、更に本発明のメラトニン $M$   
 $L_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物を加えよく混和し、皮膚接触体の組  
 成物が溶解した溶液あるいは一部の組成物が分散した分散溶液を作製する。この  
 ときの好ましい易揮発性の溶媒としては、適当な乾燥条件下（例えば50℃で1  
 時間加温する条件や室温で1昼夜放置する条件が目安となる）で容易に蒸発し、  
 最終産物である皮膚接触体に残留しないもので、仮に少量残留しても生体に有害  
 でないものが選ばれる。例えばエチルアルコール、酢酸エチルにイソプロピルア  
 ルコール又はアセトンが約0ないし約500重量%の範囲で含まれる混合溶液等  
 が挙げられる。

溶媒中の粘着剤の濃度は塗工効率を高めるためには高濃度が好ましいが、均一  
 に塗工するためにはあまり高い濃度は好ましくない。使用される濃度は約10重  
 量%ないし約500重量%の範囲で好ましくは約20重量%ないし約150重量  
 %である。粘着剤以外の皮膚接触体組成物の溶媒中の濃度は粘着剤に対する配合

割合が決まれば自動的に決まるものである。メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物はできるだけ溶解した状態が好ましいので、予め易揮発性の溶媒に高濃度に溶解させ溶媒溶液として加える方法が好ましく用いられる。好ましい易揮発性の溶媒としては、乾燥後の皮膚接触体への残留の心配のない上記の粘着剤を溶解させる溶媒やアセトン、エチルアルコール、メチルアルコール等が挙げられる。好ましくはアセトン又は酢酸エチルが挙げられる。このときの溶媒中のメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物濃度は過飽和かあるいはそれに近い濃度が選ばれる。その濃度として約 1 ないし約 20 重量%が用いられる。またメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の配合量が多い場合には一部溶解しない部分が生じるが、この場合でも個体粒子が微粒子であることが好ましく、溶媒に溶解する前にメラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の粉末をよく粉砕し用いる。

塗工の方法としては、ガラス板のような一定の平板の上に支持体（バックング層）あるいは剥離ライナーを固定し、その上に皮膚接触体組成物の溶媒溶液を垂らし一定の厚さとなる条件で、例えば市販の塗工器（ペーカーアプリーケーター：ヨシミツ精機）のようなローラーで広げ、その後室温で 1 昼夜放置し溶媒を蒸発させる方法が用いられる。溶媒の蒸発条件として、初期に 50℃で 30 分加温すると溶媒を速やかに蒸発させることができるのでそのような条件を用いてもよい。以上は比較的少量を塗工する方法であるが、多量に製造できるよう改良され一般に用いられているような回転連続式製造機械を用いることができる。皮膚接触体組成物の溶媒溶液を垂らし一定の厚さとなる条件でローラーで広げたときのその厚さは皮膚接触体の厚さに濃度から逆算される溶媒の容積を考慮し大き目の厚さとして設置される。皮膚接触体の厚さは約 0.01 mm ないし約 5 mm の範囲で、好ましくは約 0.05 mm ないし約 1 mm である。

本発明の製剤は、使用前に目的が達成される適当な大きさに裁断して使用してもよい。

#### 【0047】

メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の本発明の製剤中の配合量は、投与後皮膚から血液中に吸収させ、血液中の有効成分濃度が、副作用を

惹起する濃度以下で、かつ有効な濃度を長時間持続できる量であれば特に制限はないが、例えば製剤全重量の約0.1ないし約60重量%、好ましくは約0.1ないし約20重量%、より好ましくは約1ないし約10重量%である。本発明の製剤が貼付剤の場合、メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の皮膚接触部位の単位面積当たりの配合量は、例えば約1ないし約100 mg/cm<sup>2</sup>、好ましくは約2ないし約50 mg/cm<sup>2</sup>、更に好ましくは約5ないし約10 mg/cm<sup>2</sup>である。なお、メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物の、副作用を惹起する濃度以下の有効濃度としては、約0.5ないし約1,000 ng/mL、より限定した範囲では約1ないし約500 ng/mLが目安として示される。

本発明の製剤の投与回数は、例えば1ないし7日毎に1回、好ましくは1日1回投与（貼付）である。本発明の製剤の投与期間は、通常1ヶ月ないし5年であり、症状の進展を抑制するために、更に長期間投与されることもある。好ましくは3ヶ月ないし4年、更に好ましくは6ヶ月ないし2年である。かかる長期投与において、本発明の製剤は患者への負担を与えずに容易に投与できる。

本発明の製剤が、パッチ剤、テープ剤の場合、貼付に便利な大きさに裁断して、1枚を貼り付けるか若しくは2枚以上を身体の同一箇所又は別の場所に貼付してもよい。貼付する場所は特に限定されないが、体毛の少ない部位が好ましく、例えば、腕部内側、背中、大腿部内側等に貼付する。このうち、腕部位が好ましい。

#### 【0048】

本発明の製剤は、毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、医薬品として有用である。

本発明の製剤は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等）に対して、メラトニンアゴニスト又はアンタゴニストとして作用し、メラトニン受容体親和性組成物、特にメラトニン受容体アゴニスト作用を有する組成物として有用であり、生体リズム調節障害等のメラトニンにより影響される可能性のある疾患、例えば睡眠覚醒リズム障害、時差ボケ（jet lag）、三交替勤務等による体調の変調、季節的憂鬱病、生殖



及び神経内分泌疾患、老人性痴呆、アルツハイマー病、老化に伴う各種障害（例えば、老化防止等）、脳循環障害（脳卒中等）、頭部外傷、骨髄損傷、ストレス、てんかん、痙攣、不安、うつ病、パーキンソン病、高血圧、緑内障、癌、不眠症、糖尿病等の予防・治療に使用でき、更に、免疫調節、向知能、精神安定又は排卵調整（例えば、避妊）に対しても有効である。本発明の製剤は、例えば生体リズム調節剤、好ましくは睡眠障害治療剤（例えば、睡眠導入剤等）、睡眠覚醒リズム調節剤（睡眠覚醒リズム調整作用も含む）、時間帯域変化症候群、いわゆる時差ボケ（jet lag）の予防治療剤等として用いられる。例えば睡眠障害の患者（体重約 60 kg）の治療には、有効成分を約 1 ないし約 10 重量%含有する本発明製剤を就寝前に腕部内側に 1 日 1 回、1 ヶ月間適用する。

## 【0049】

## 【発明の実施の形態】

以下に実施例、試験例及び比較例を挙げて本発明を更に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

## 【実施例】

## 実施例 1

【表 1】

皮膚接触体の組成	粘着層に対する百分率
（粘着剤）	
自己架橋形成型アクリル系コーポリマー	47.5%
（皮膚透過促進剤）	
ラウリン酸ジエタノールアミド	5.0%
ミリスチン酸イソプロピル	20.0%
プロピレングリコール	20.0%
（有効成分）	
化合物 A	7.5%

45% (w/w) 自己架橋形成型アクリル系コーポリマー (DuroTak487-2979; National Starch&Chemical) の酢酸エチル/イソプロパノール 8:2 (容積比) 溶液にラウリン酸ジエタノールアミド (アミノーン I L-02; KAO Corporation Chemicals)、ミリスチン酸イソプロピル、プロピレングリコール及び (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ [5,4-b] フラン-8-イル)エチル]プロピオン

アミド（化合物 A と称する）をそれぞれ皮膚接触体総重量の 5. 0 重量%、2 0. 0 重量%、2 0. 0 重量%、及び 7. 5 重量%となるような配合比で加えてよく混和させ、この混合溶液 5. 6 g をキャストイング装置（ベーカーアプリーター：ヨシミツ精機）のプレート上に広げたフルオロポリマー処理ポリエステルフィルム（Scotchpak 1022；スリーエム社、厚さ 7 5  $\mu$ m、マージ部を含めた総面積：4 5 0  $\text{cm}^2$ ）上に垂らし、ローラーで乾燥後の厚み 0. 1 mm となるよう広げ、室温で一昼夜溶媒を自然乾燥させ、更に皮膚接触面と反対側の面に支持体（バック層、ポリエチレンフィルム、CoTran 9720；スリーエム社、厚さ 7 6  $\mu$ m）を貼付することにより本発明の経皮吸収剤を得た。

【0 0 5 0】

## 実施例 2

【表 2】

皮膚接触体の組成	粘着層に対する百分率
（粘着剤）	
自己架橋形成型アクリル系コーポリマー	5 3. 0 %
（皮膚透過促進剤）	
ラウリン酸ジエタノールアミド	5. 0 %
ミリスチン酸イソプロピル	2 0. 0 %
プロピレングリコール	2 0. 0 %
（有効成分）	
化合物 A	2. 0 %

4 5 %（w/w）自己架橋形成型アクリル系コーポリマー（DuroTak 187-2979；National Starch & Chemical）の酢酸エチル／イソプロパノール 8：2（容積比）溶液にラウリン酸ジエタノールアミド（アミノール L-02；KAO Corporation Chemicals）、ミリスチン酸イソプロピル、プロピレングリコール及び化合物 A をそれぞれ皮膚接触体総重量の 5. 0 重量%、2 0. 0 重量%、2 0. 0 重量%、及び 2. 0 重量%となるような配合比で加えてよく混和させ、実施例 1 と同じ条件及び方法で本発明の経皮吸収剤を得た。

【0 0 5 1】

## 実施例 3

粘着剤である自己架橋形成型アクリル系コーポリマー、ラウリン酸ジエタノール

ルアミド及び有効成分である化合物Aの割合が93:5:2 (w/w) となるよう混合した組成物を調製し、実施例1と同じ条件及び方法で本発明の経皮吸収剤を得た。

【0052】

#### 実施例4

【表3】

皮膚接触体の組成	A	B	C
	粘着層に対する百分率		
(粘着剤)			
自己架橋形成型アクリル系コーポリマー	58.0	73.0	73.0
(皮膚透過促進剤)			
ラウリン酸ジエタノールアミド	0.0	5.0	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	20.0	0.0	20.0
プロピレングリコール	20.0	20.0	0.0
(有効成分)			
化合物A	2.0	2.0	2.0

【表3】に示すように実施例2における3種の皮膚透過促進剤から1種を抜いた3処方(Rp. AないしC)の皮膚接触体組成物を調製し、実施例1と同様の方法で本発明の経皮吸収剤を作製した。

【0053】

#### 実施例5

実施例1におけるプロピレングリコール代わりに1,3ブチレングリコールを同じ量配合する組成で、実施例1と同様の方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0054】

#### 実施例6

実施例1におけるプロピレングリコールの代わりに分子量400のポリエチレングリコールを同じ量配合する組成で、実施例1と同様の方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0055】

#### 実施例7

実施例 1 におけるにおけるミリスチン酸イソプロピルの代わりにパルミチン酸イソプロピルを同じ量配合する組成で、実施例 1 と同様の方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0056】

#### 実施例 8

実施例 1 におけるにおけるミリスチン酸イソプロピルの代わりにミリスチン酸ブチルを同じ量配合する組成で、実施例 1 と同様の方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0057】

#### 実施例 9

実施例 2 におけるミリスチン酸イソプロピルの代わりにセバシン酸ジエチルを同じ量配合する組成で、実施例 2 と同様の方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0058】

#### 実施例 10

実施例 1 における化合物 A の代わりに N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]アセトアミドを同じ量配合する組成で、実施例 2 と同様の方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0059】

#### 実施例 11

実施例 1 におけるラウリル酸ジエタノールアミンのの代わりにヤシ脂肪酸ジエタノールアミドを同じ量配合する組成で、実施例 1 と同様の方法で本発明の経皮吸収剤を作製する。

【0060】

#### 試験例 1

7 週齢の雄性 SD ラット (体重約 250 g、1 投与群 3 又は 4 匹) をエーテルで麻酔し、腹部を除毛した後、貼付面積  $30 \text{ cm}^2$  又は  $7.1 \text{ cm}^2$  になるよう裁断した実施例 1 及び 2 の経皮吸収剤を貼付し、更にこの貼付剤が剥がれないよう上から伸縮性の包帯で巻き固定した。なお、投与した経皮吸収剤中の化合物 A の

含有量は実施例 1 及び 2 の経皮吸収剤でそれぞれ  $30\text{ cm}^2$  当たり  $27\text{ mg}$ 、 $9\text{ mg}$  と計算された。

貼付後は非麻酔下で飼育ケージに戻し、定期的に尾静脈から採血し、血中の化合物 A の濃度を HPLC にて定量した。

#### ア) 血漿中からの薬物の抽出

10 mL の試験管に血漿 0.1 mL を取り、更に 0.05 M リン酸バッファー (pH 7) 0.5 mL 及びジエチルエーテル 5 mL を加え、15 分振とうして薬物をエーテルで抽出し、そのエーテル溶液 4.5 mL を蒸発乾固させた後、HPLC 用溶離液を加え溶解させ、HPLC 定量サンプルとした。

#### イ) HPLC 条件

カラム: TSKgel ODS-80Ts QA (4.6 mm I.D., 150 mm, Tosoh)

溶離液 1: 0.01 M  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  /  $\text{CH}_3\text{CN}$  (容量比 60:40)

溶離液 2: 0.01 M  $\text{CH}_3\text{COONH}_4$  /  $\text{CH}_3\text{CN}$  (容量比 10:90)

流速: 1 mL/min

グラジエントプログラム:

時間 (分)	0	7	12	15	15.1
溶離液 1	100%	100%	0%	0%	100%
溶離液 2	0%	0%	100%	100%	0%

カラム温度:  $40^\circ\text{C}$

検出: UV 210 nm

〔表 3〕に各投与剤貼付後の最高血漿中の化合物 A の濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) 及びその到達時間 ( $T_{\text{max}}$ )、同製剤の静脈内投与に対する生物学的利用率 (BA) を示す。

〔表 4〕

投与サンプル	貼付面積	$C_{\text{max}}$	$T_{\text{max}}$	BA
実施例 1 の経皮吸収剤	$30\text{ cm}^2$	2200 ng/mL	8 時間	61%
	$7.1\text{ cm}^2$	250 ng/mL	8 時間	40%
実施例 2 の経皮吸収剤	$30\text{ cm}^2$	580 ng/mL	6 時間	52%
	$7.1\text{ cm}^2$	200 ng/mL	6 時間	52%

実施例 1 及び 2 の経皮吸収剤においては、貼付後 6 ないし 8 時間で最高血中濃度の達する一峰性の血中濃度推移を示し、吸収量は製剤への仕込量及び貼付面積に依存することが確認された。また、いずれの投与群においても実験終了時の薬剤貼付部位の皮膚の観察において異常は認められなかった。

【0061】

#### 試験例 2

試験例 1 と同様に実施例 3 の経皮吸収剤をラットの腹部に貼付投与し、投与後の血中の化合物 A の濃度を試験例 1 と同様にして測定した結果、0 ないし 24 時間の平均血漿中濃度は約  $50 \text{ ng/mL}$  で、BA は約 12% であった。

【0062】

#### 試験例 3

試験例 1 と同様に実施例 4 の経皮吸収剤をラットの腹部に貼付投与し、投与後の血中の化合物 A の濃度を試験例 1 と同様にして測定した結果、処方 A, B は 0 ないし 24 時間の平均血漿中濃度は約  $50 \text{ ng/mL}$  で BA は各々 15 及び 20% であった。処方 C は 8 時間に  $C_{\text{max}} \quad 210 \text{ ng/mL}$  を示し、BA は 30% であった。

【0063】

#### 比較例

粘着剤である自己架橋形成型アクリル系コーポリマー及び有効成分である化合物 A の割合が 98 : 2 (w/w) となるよう混合した組成物を調製し、実施例 1 と同じ条件及び方法で比較経皮吸収剤を得た。この製剤を、試験例 1 と同様にラットの腹部に貼付投与し、投与後の血中の化合物 A の濃度を試験例 1 と同様にして測定した結果、0 ないし 24 時間の平均血漿中濃度は  $10 \text{ ng/mL}$  以下で明確な  $C_{\text{max}}$  を持たない血中濃度推移を示し、BA は約 2% であった。

以上より、本発明の経皮吸収剤が、皮膚接触面を通して体内に有効成分を簡便な投与で吸収させることができ、血中の有効成分の濃度が 6 ないし 12 時間維持されるような望ましい血中濃度推移特性を有することがわかる。

【 0 0 6 4 】

## 【発明の効果】

本発明の経皮吸収剤は、メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物を簡便な投与で吸収させることができ、経口剤で投与する場合に比較して、血中の有効成分の濃度が6ないし12時間維持されるような望ましい血中濃度推移特性を有し、夜間のメラトニン分泌の減少に起因する疾病に対する治療に効果を発揮させることができる。

---

【書類名】要約書

【要約】

【課題】メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物を含有する優れた経皮吸収剤を提供する。

【解決手段】メラトニン $ML_1$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物と脂肪酸エステル、多価アルコール及び／又は非イオン界面活性剤とを含有する経皮吸収剤。

【選択図】なし



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日	1992年 1月22日
[変更理由]	住所変更
住 所	大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
氏 名	武田薬品工業株式会社

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**